

**LANGZEITVERLAUF NACH
AORTEN - ODER MITRALKLAPPENERSATZ
VERGLEICH DER ERGEBNISSE NACH IMPLANTATION
EINER MECHANISCHEN ODER BIOLOGISCHEN
KUNSTKLAPPE**

HARALD MUDRA

1986

*Diss
München*

Aus der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Direktor: Professor Dr. Werner Rudolph

Langzeitverlauf nach Aorten- oder Mitralklappenersatz
Vergleich der Ergebnisse nach Implantation einer
mechanischen oder biologischen Kunstklappe

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Harald Mudra
aus
München

1986

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.W.Rudolph

Mitberichterstatter: Prof.Dr.E.Buchborn

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. <u>Frühkomplikationen nach Klappen-</u> <u>ersatz</u>	5
1.2. <u>Fragestellung</u>	6
2. <u>Krankengut und Methodik</u>	6
2.1. <u>Krankengut</u>	6
2.2. <u>Methodik</u>	10
2.2.1. Durchführung der Studie	10
2.2.2. Definition der Komplikationen	10
2.2.3. Statistische Methoden	11
3. <u>Ergebnisse</u>	13
3.1. <u>Spätpostoperative Todesfälle</u>	13
3.1.1. Überlebensraten und Spätletalität	13
3.1.2. Ursachen der Spätletalität	13
3.2. <u>Schwere Komplikationen</u>	17
3.3. <u>Prothesendysfunktion</u>	19
3.3.1. Häufigkeit der Prothesendysfunktion	19
3.3.2. Ursache der Prothesendysfunktion	19
3.3.3. Verlauf der Patienten mit Prothesendysfunktion	20
3.4. <u>Spätendokarditis</u>	22
3.4.1. Häufigkeit der Spätendokarditis	22
3.4.2. Erregerspektrum und Verlauf der Spätendokarditis	22

3.5.	<u>Thromboembolie</u>	23
3.5.1.	Häufigkeit der Thromboembolie	23
3.5.2.	Ursache der Thromboembolie	25
3.5.3.	Schweregrad der Thromboem- bolie	25
3.6.	<u>Hämorrhagie</u>	25
3.6.1.	Häufigkeit der Hämorrhagie	25
3.6.2.	Schweregrad der Hämorrhagie	26
4.	<u>Diskussion</u>	27
4.1.	<u>Überlebensraten und Spätletalität</u>	27
4.2.	<u>Schwere Komplikationen</u>	30
4.3.	<u>Prothesendysfunktion</u>	31
4.4.	<u>Spätendokarditis</u>	35
4.5.	<u>Thromboembolie</u>	37
4.6.	<u>Hämorrhagie</u>	39
4.7.	<u>Antikoagulantientherapie - Indi- kation</u>	39
5.	<u>Zusammenfassung</u>	42
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	44

1. Einleitung

Die Prognose der valvulären Herzerkrankung wird durch die operative Therapie trotz des möglichen Auftretens früh- oder spätpostoperativer Komplikationen günstiger beeinflusst, als durch eine ausschließlich konservative Behandlung (5, 31, 58 - 60).

Kunstklappen weisen zwar ungünstigere hämodynamische Eigenschaften als natürliche Herzklappen auf, die gemessenen Druckgradienten, die sich bei den heute verwandten biologischen und mechanischen Klappen nicht wesentlich unterscheiden, sind jedoch relativ gering. Nach Aortenklappenersatz werden mittlere transvalvuläre Druckgradienten zwischen 5 und 20 mmHg bei einem Außenringdurchmesser ≥ 25 mm, nach Mitralklappenersatz zwischen 1 und 6 mmHg bei einem Außenringdurchmesser ≥ 29 mm gemessen. Lediglich bei Prothesen mit kleineren Außendurchmessern ergeben sich höhere Werte (1).

1.1. Frühkomplikationen nach Klappenersatz

Die Frühsterblichkeit nach isoliertem Aortenklappenersatz betrug 1982 für die Bundesrepublik Deutschland 4,7% und nach isoliertem Mitralklappenersatz 5,4% (61). Hiermit übereinstimmend wird international über Früh-todesraten nach isoliertem Aortenklappenersatz von 2 - 6% und nach isoliertem Mitralklappenersatz von 2 - 10% berichtet (11, 15, 18, 33, 34, 45, 66, 67). Die heute gegenüber früher deutlich reduzierte Frühletalität ist als Folge der Verbesserung der operativen und perioperativen Behandlung insbesondere einer wirksameren Myokardprotektion anzusehen. 50 - 80% aller Früh-todesfälle sind Folge von Myokardversagen oder therapierefraktären Rhythmusstörungen. Etwa 10 - 20% müssen auf prothesenbedingte Komplikationen, d.h. auf Frühembolien, Frühendokarditiden, Klappenthrombosierungen oder Klappendysfunktionen zurückgeführt werden. Dieser Anteil der Frühletalität

ist nicht vom verwandten Kunstklappentyp abhängig (51). Mit der Operation direkt im Zusammenhang stehende Komplikationen oder hierdurch aggravierte extrakardiale Erkrankungen bedingen die restlichen 10 - 25% (12, 16, 51, 66, 67).

Nach Überstehen der frühen, postoperativen Phase hängt das Schicksal des Patienten wesentlich vom Ausmaß der Grunderkrankung und von Komplikationen ab, die von der künstlichen Herzklappe selbst oder der notwendig werden- den Antikoagulantientherapie ausgehen.

1.2. Fragestellung

Um den Langzeitverlauf nach Herzklappenersatz zu charakterisieren, wurden in der vorliegenden Untersuchung bei Patienten mit künstlicher Aorten- oder Mitralklappe die Überlebensrate und Spätletalität sowie die Häufigkeit von Klappendysfunktionen, Spätendokarditiden, Thromboembolien und Blutungen bei Antikoagulantientherapie ermittelt und zur Erfassung evtl. von der Art des Klappenersatzes abhängiger Unterschiede die Resultate bei Verwendung einer mechanischen Kunstklappe bzw. einer Bioprothese getrennt analysiert. Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten, denen entweder eine mechanische Herzklappe vom Typ "Björk-Shiley-" -"Standard" oder "konvex/konkav", oder eine biologische Herzklappe vom Typ "Hancock", "Carpentier-Edwards" bzw. "Xenomedica" implantiert worden war.

2. Krankengut und Methodik

2.1. Krankengut

Die Untersuchung umfaßt 676 konsekutiv operierte Patienten. Das Alter der 290 Frauen und 386 Männer betrug zum Zeitpunkt der Operation 15 - 75 Jahre, im Mittel 51

offenliegendem Patient mit Patient mit Bjoern-Shiley-Bioprostese
Prothese

Patientenzahl (n)	226	101
Geschlecht m (n)	105	146
w (n)	61	35
	n.s.	n.s.

Mittlerer Alter (Jahre)	51,1	50,4
	(18-72)	(15-75)
	n.s.	n.s.

Dominante Lesion		
Stenose (n)	143	96
Inauffrisien (n)	70	70
nichtstör (n)	13	9
	n.s.	n.s.

CI (l/min./m ²)	2,9 [±] 0,9	2,9 [±] 0,8
LV-EDV (l)	55 [±] 16	54 [±] 15
LV-EDVI (ml/m ²)	133 [±] 35	102 [±] 72
LV-MI (g/m ²)	214 [±] 70	224 [±] 82
PA-Pm (mmHg)	25,4 [±] 12,4	24,3 [±] 11,9
LA-Pm (mmHg)	13,8 [±] 9,8	13,4 [±] 7,9
LV-Ped (mmHg)	22,0 [±] 12,0	22,4 [±] 11,0
	n.s.	n.s.

Mittlerer Herzring- durchmesser (mm)	26,9 (21-31)	27,3 (21-33)
	n.s.	n.s.

Tmb. 1a und 1b: Patientenzahl, Geschlecht, Alter, Art des vorbestehenden Klappenfehlers, präoperative hämodynamische Befunde und Durchmesser der implantierten Kunstklappe bei Patienten nach Aorten- oder Mitralklappenersatz mit Bjoern-Shiley-Prothese oder Bioprostese.

Mitralklappenersatz Patient mit Patient mit Bjoern-Shiley-Bioprostese
Prothese

Patientenzahl (n)	142	127
Geschlecht m (n)	32	42
w (n)	109	85
	n.s.	n.s.

Mittlerer Alter (Jahre)	50,9	50,3
	(21-69)	(20-69)
	n.s.	n.s.

Dominante Lesion		
Stenose (n)	107	70
Inauffrisien (n)	23	26
nichtstör (n)	12	13
	n.s.	n.s.

CI (l/min./m ²)	2,3 [±] 0,7	2,2 [±] 0,6
LV-EDV (l)	58 [±] 11	56 [±] 10
LV-EDVI (ml/m ²)	96 [±] 31	120 [±] 45
LV-MI (g/m ²)	128 [±] 41	127 [±] 43
PA-Pm (mmHg)	30,7 [±] 12,5	30,6 [±] 10,2
LA-Pm (mmHg)	21,1 [±] 9,6	20,5 [±] 9,8
LV-Ped (mmHg)	12,3 [±] 5,7	12,4 [±] 5,8
	n.s.	n.s.

Mittlerer Herzring- durchmesser (mm)	31,0 (27-33)	31,3 (27-35)
	n.s.	n.s.

(CI= Herzindex; LV-EDV= linksventrikuläre Auswurfkapazität; LV-EDVI= linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex; LV-MI= Masseindex des LV; PA-Pm= mittlerer Pulmonalarteriendruck; LA-Pm= mittlerer linksatrialer Druck; LV-Ped= enddiastolischer LV-Druck). Die hämodynamischen Parameter sind als Mittelwert mit einfacher Standardabweichung angegeben.

Jahre. Es bestand jeweils präoperativ eine beträchtliche oder schwere Stenose oder Insuffizienz bzw. ein kombinierter Klappenfehler des gleichen Schweregrades. Zusätzlich lag entweder eine durch Messung der Belastungshämodynamik objektivierte Symptomatik und/oder eine Einschränkung der Ventrikelfunktion vor. Die hämodynamischen Parameter zeigten mit Ausnahme des linksventrikulären, enddiastolischen Diameters zwischen den zu vergleichenden Patientenkollektiven keine signifikanten Unterschiede (Tab. 1a und 1b). Patienten mit hämodynamisch wirksamer koronarer Herzerkrankung (Stenosegrad $\geq$ 50 %) wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Alle Patienten wurden zwischen Jan. 1975 und Dez. 1983 in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums München unter vergleichbaren Bedingungen, seit 1977 unter Einsatz der Kardioplegie, operiert. Ein Aortenklappenersatz erfolgte bei 226 Patienten mit einer Björk-Shiley-Prothese und bei 181 Patienten mit einer Bioprothese, für den Mitralklappenersatz wurde bei 142 Patienten eine Björk-Shiley-Prothese und bei 127 Patienten eine Bioprothese verwandt (Tab. 2a und 2b). Die Außendurchmesser der implantierten Klappen betrugen - ohne signifikanten Unterschied bei den verschiedenen Prothesentypen - 23 bis 33 mm. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich für die den Eingriff überlebenden Patienten nach Aortenklappenersatz mit Björk-Shiley-Prothese über 10.470 Monate, durchschnittlich 52,1 Monate und mit einer Bioprothese über 10.291 Monate, durchschnittlich 61,3 Monate. Nach Mitralklappenersatz wurden die überlebenden Patienten bei Verwendung einer Björk-Shiley-Prothese 6.293 Monate, im Mittel 59,9 Monate und bei Einsatz einer Bioprothese 6.759 Monate, im Mittel 58,8 Monate nachverfolgt. Mit Ausnahme von Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese, die Sinusrhythmus aufwiesen und frei von

Art der Klappenprothese nach Aortenklappenersatz	Patientenzahl (n)	Beobachtungszeit- raum (Monate) gesamt (Mittel)
Björk-Shiley-Prothese	226	10470 (52,1)
"standard"	169	9492 (65,0)
"konvex/konkav"	57	978 (17,1)
Bioprothese	181	10291 (61,3)
"Hancock"	125	7444 (59,6)
"Carpentier-Edwards"	48	2707 (60,2)
"Xenomedica"	8	140 (20,0)
Art der Klappenprothese nach Mitralklappenersatz	Patientenzahl (n)	Beobachtungszeit- raum (Monate) gesamt (Mittel)
Björk-Shiley-Prothese	142	6293 (59,9)
"standard"	72	4523 (76,7)
"konvex/konkav"	70	1770 (26,0)
Bioprothese	127	6759 (58,8)
"Hancock"	82	4967 (65,4)
"Carpentier-Edwards"	37	1612 (52,0)
"Xenomedica"	8	180 (22,5)

Tab. 2a und 2b: Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Art der implantierten Kunstklappe und entsprechende Beobachtungszeiträume in Monaten. (Berücksichtigt wurden nur die Beobachtungszeiträume der den frühen postoperativen Zeitraum überlebenden Patienten).

Thromboembolie begünstigenden Faktoren waren, wurden alle anderen Patienten dauerantikoaguliert.

2.2. Methodik

2.2.1. Durchführung der Studie

Alle Patienten wurden regelmäßig ambulant in unserer Klinik kontrolliert. Falls die letzte Untersuchung vor Juni 1984 erfolgte, wurden während des Erfassungszeitraums der Studie - Jan. bis März 1985 - der zuständige Hausarzt, oder der Patient selbst telefonisch über den aktuellen Status befragt. Auf diese Weise gelang es, den Verlauf von 642 Patienten, entsprechend 95%, lückenlos zu erfassen.

2.2.2. Definition der Komplikationen

Unter dem Begriff "schwere Komplikation" wurden spät-postoperativ auftretende Todesfälle, Prothesendysfunktionen und Endokarditiden, sowie schwere Thromboembolien und Blutungen zusammengefaßt.

Als Prothesendysfunktion wurden alle hämodynamisch bedeutsamen, nicht entzündlich bedingten Funktionsstörungen der implantierten Klappe unter Ausschluß paravalvulärer Regurgitationen gewertet. Im Falle der Bioprothesen wurde zwischen einer Klappendegeneration und einer Klappenthrombosierung, im Falle der Björk-Shiley-Prothesen zwischen einer mechanischen Dysfunktion und einer Klappenthrombosierung unterschieden.

Eine Spätendokarditis, definiert als Endokarditis mit einem minimalen Intervall zwischen Operation und Symptombeginn von 2 Monaten, wurde nur dann angenommen, wenn neben den klinischen Entzündungszeichen ein veränderter Auskultationsbefund über der implantierten Klappe

nachweisbar war und/oder echokardiographisch, angiographisch, intraoperativ oder postmortal entzündliche Veränderungen im Bereich der Kunstklappe belegt werden konnten.

Als Thromboembolie wurde nach weitgehendem Ausschluß einer Blutung jede definitive oder hochwahrscheinliche, transiente oder permanente neurologische Symptomatik, sowie jeder begründete Verdacht auf eine akute Ischämie im Bereich der Extremitäten oder visceralen Organe gewertet. Auch Klappenthrombosierungen wurden zu thromboembolischen Komplikationen gerechnet. Eine Thromboembolie wurde bei Fortbestehen der Symptomatik über 12 Stunden als schwer, bei geringerer Dauer als leicht klassifiziert.

Blutungen unter oraler Antikoagulantientherapie wurden nur dann registriert, wenn sie zum ärztlichen Eingreifen zwangen und als schwer eingestuft, falls eine lebensbedrohliche oder zum Tode führende Symptomatik bestand.

2.2.3. Statistische Methoden

Alle Häufigkeiten, errechnet aus der Anzahl der Ereignisse dividiert durch die Summe der Beobachtungszeiträume, wurden in Prozent pro Patientenjahr ausgedrückt und mittels χ^2 -Test auf Unterschiedlichkeit untersucht. Die kumulative Häufigkeitsberechnung erfolgte nach der von Kaplan und Meier beschriebenen Methode (35). Aus den gewonnenen Kurven wurde das Resultat mit der einfachen Standardabweichung jeweils für den 60sten und 100sten postoperativen Monat angegeben. Der Vergleich der betreffenden Kurvenverläufe erfolgte mit Hilfe des Mantel-Cox-Test's (14). Ein signifikanter Unterschied wurde bei $p \leq 0,05$ angenommen.

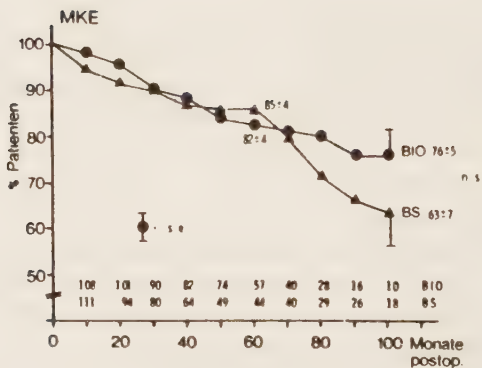
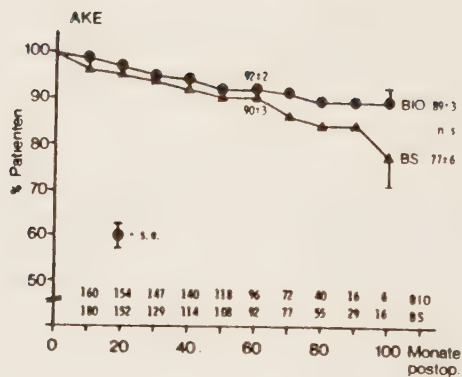


Abb. 1a und 1b: Kumulative Überlebensrate nach Aortenklappenersatz (AKE) oder Mitralklappenersatz (MKE) mit Björk-Shiley-Prothese (BS) oder Bioprothese (BIO) unter Ausschluß der Frühletalität.

Die Zahlen über der Zeitachse bezeichnen die zum jeweiligen Zeitpunkt beobachteten Patienten.

3. Ergebnisse

3.1. Spätpostoperative Todesfälle

3.1.1. Überlebensraten und Spätletalität

Die lineare Spätletalität pro Patientenjahr betrug nach Aortenklappenersatz mittels Björk-Shiley-Prothese 2,8% und mittels Bioprothese 1,7 % (n.s.) bei einer prothesenbedingten Spätletalität von 0,7 bzw. 0,3 % (n.s.). Nach Mitralklappenersatz resultierten Spätletalitäten von 4,8% bzw. 3,4% (n.s.) bei einer prothesenbedingten Spätletalität von 2,1 bzw. 0,9% (n.s.) (Tab. 3a und 3b). Ohne Berücksichtigung der Frühletalität überlebten 60 bzw. 100 Monate postoperativ nach Aortenklappenersatz 90 ± 3 bzw. $77 \pm 6\%$ der Patienten mit Björk-Shiley-Prothese und 92 ± 2 bzw. $89 \pm 3\%$ derjenigen mit Bioprothese (n.s.). 60 bzw. 100 Monate nach Mitralklappenersatz lebten noch 85 ± 4 bzw. $63 \pm 7\%$ der Patienten mit Björk-Shiley-Prothese und 82 ± 4 bzw. $76 \pm 5\%$ derjenigen mit Bioprothese (n.s.) (Abb. 1a und 1b).

3.1.2. Ursachen der Spätletalität

Durch die Kunstklappe selbst oder durch die begleitende Antikoagulantientherapie hervorgerufene Komplikationen waren nach Aortenklappenersatz mittels Björk-Shiley- bzw. Bioprothese für 6/24 (25%) bzw. 3/15 (20%) der Spättodesfälle verantwortlich. Nach Mitralklappenersatz verstarben entsprechend 11/25 (44%) bzw. 5/21 (24%) Patienten an derartigen Ursachen. Dieser höhere Anteil bei Patienten mit Björk-Shiley-Prothese in Mitralsposition war im wesentlichen auf einen mittlerweile behobenen Herstellungsfehler zurückzuführen.

Art der Komplikation nach Aortenklappenersatz	Inzidenz bei Patienten mit Björk-Shiley- Prothese (%/Pat.Jahr)	p-Wert	Inzidenz bei Patienten mit Bioprothese (%/Pat.Jahr)
Spätletalität gesamt	2,8	n.s.	1,7
klappenassoziiert	0,7	n.s.	0,3
Schwere Komplikationen	6,1	n.s.	4,4
Prothesendysfunktion	0,5	p<0,05	1,5
Spätendokarditis	0,3	n.s.	0,8
Thromboembolie gesamt	1,9 <st. 2,2 c/c 0,0	p<0,02	0,8
tödlich	0,5 <st. 0,5 c/c 0,0	n.s.	0,1
Hämorrhagie gesamt	3,2	n.s.	1,5
tödlich	0,1	n.s.	0,0

Art der Komplikation nach Mitralklappenersatz	Inzidenz bei Patienten mit Björk-Shiley- Prothese (%/Pat.Jahr)	p-Wert	Inzidenz bei Patienten mit Bioprothese (%/Pat.Jahr)
Spätletalität gesamt	4,8	n.s.	3,4
klappenassoziiert	2,1	n.s.	0,9
Schwere Komplikationen	10,3	n.s.	8,2
Prothesendysfunktion	1,1	n.s.	1,6
Spätendokarditis	0,4	n.s.	0,7
Thromboembolie gesamt	3,8 <st. 2,8 c/c 6,5	n.s.	2,7
tödlich	0,6 <st. 0,3 c/c 0,7	n.s.	0,7
Hämorrhagie gesamt	3,4	n.s.	2,8
tödlich	0,6	n.s.	0,2

Tab. 3a und 3b: Letalität und Morbidität von Patienten nach Aorten- oder Mitralklappenersatz mit Björk-Shiley-Prothese oder Bioprothese angegeben in % pro Patientenjahr. (C/C = "konvex/konkav", st. = "standard")

Todesursache nach Aortenklappenersatz	Patienten mit Björk-Shiley- Prothese (n=24)	Patienten mit Bioprothese (n=15)
--	--	--

kardial/nicht
klappenassoziiert

Hersinsuffizienz	5 (21%)	3 (20%)
Plötzlicher Herztod	2 (8%)	3 (20%)

kardial/klappen-
assoziiert

Prothesendysfunktion	1	2
Endokarditis	1 6(25%)	1 3(20%)
Thromboembolie	3	-
Hämorrhagie	1	-

extrakardiale

Erkrankung	9 (38%)	5 (33%)
unbekannt	2 (8%)	1 (7%)

Todesursache nach Mitralklappenersatz	Patienten mit Björk-Shiley- Prothese (n=25)	Patienten mit Bioprothese (n=21)
--	--	--

kardial/nicht,
klappenassoziiert

Hersinsuffizienz	5 (20%)	7 (33%)
Plötzlicher Herztod	7 (28%)	5 (24%)

kardial/klappen-
assoziiert

Prothesendysfunktion	5	2
Endokarditis	2 11(44%)	1 5(24%)
Thromboembolie	1	1
Hämorrhagie	3	1

extrakardiale

Erkrankung	1 (4%)	4 (19%)
unbekannt	1 (4%)	-

Tab. 4a und 4b: Ursachen der Spätletalität nach Aortenklappenersatz oder Mitralklappenersatz mit Björk-Shiley-Prothese oder Bioprothese.

Während Spätendokarditiden bei beiden Klappentypen einen vergleichbaren Anteil an der klappenbedingten Spätletalität aufwiesen, führten Thromboembolien und besonders Hämorrhagien überwiegend bei Patienten mit Björk-Shiley-Prothese zum Tode. Bei Patienten mit Bioprothese hatten Klappendysfunktionen den größten Anteil an der prothesenbedingten Spätletalität (Tab. 4a und 4b).

Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod machten sowohl nach Implantation einer mechanischen, als auch einer biologischen Prothese in Aortenposition mit 5/24 (21%) und 2/24 (8%) bzw. jeweils 3/15 (20%) einen bedeutenden Anteil an der Gesamtspätletalität aus. Nach Mitralklappenersatz waren diese Todesursachen bei 5/25 (20%) und 7/25 (28%) Patienten mit Björk-Shiley-Prothese und bei 7/21 (33%) und 5/21 (24%) solchen mit Bioprothese noch häufiger.

Extrakardiale Gründe verursachten bei Patienten mit Björk-Shiley- bzw. Bioprothese in Aortenposition 9/24 (38%) bzw. 5/15 (33%) und in Mitrалposition 1/25 (4%) bzw. 4/21 (19%) der Spättodesfälle. Unklar blieb die Todesursache nach Aortenklappenersatz bei 2/24 (8%) bzw. 1/15 (7%) der Patienten mit Björk-Shiley- bzw. Bioprothese und nach Mitralklappenersatz bei 1/25 (4%) derjenigen mit Björk-Shiley-Prothese.

3.2. Schwere Komplikationen

Die Rate schwerer Komplikationen pro Patientenjahr betrug nach Aortenklappenersatz bei Patienten mit Björk-Shiley-Prothese 6,1 % und bei solchen mit Bioprothese 4,4 % (n.s.). Nach Mitralklappenersatz fanden sich entsprechende Häufigkeiten von 10,3 % bzw. 8,2 % (n.s.) (Tab. 3a und 3b). Bis 100 Monate nach Aortenklappenersatz mit einer Björk-Shiley-bzw. einer Bioprothese blieben 64 ± 6 bzw. 57 ± 10 % (n.s.) der Patienten und nach Mitralklappenersatz 53 ± 7 bzw. 58 ± 6 % der Kranken frei von derartigen Komplikationen (n.s.) (Abb. 2a und 2b).

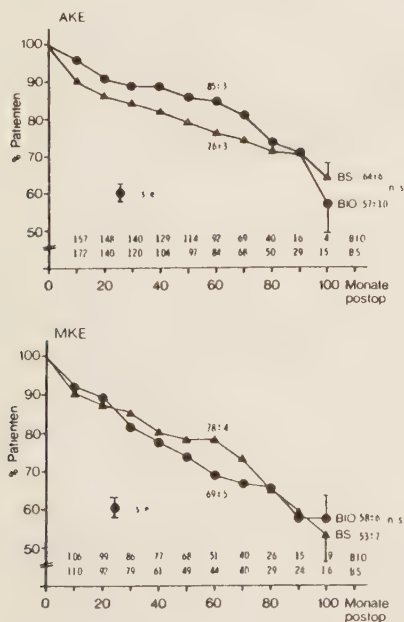


Abb. 2a und 2b: Kumulative Rate von Patienten ohne schwere Komplikation nach Aortenklappenersatz (AKE) oder Mitralklappenersatz (MKE) mit Björk-Shiley-Prothese (BS) oder Bioprothese (BIO).

Die Zahlen über der Zeitachse bezeichnen die zum jeweiligen Zeitpunkt beobachteten Patienten.

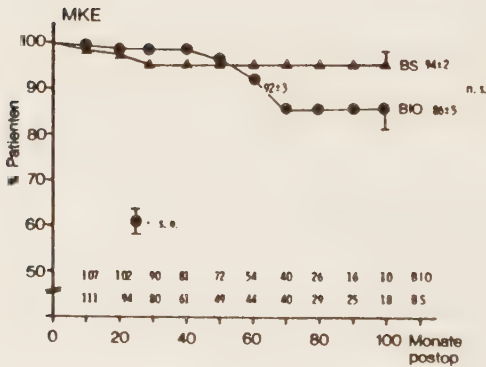
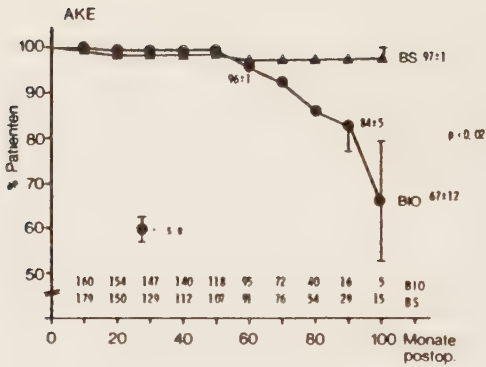


Abb. 3a und 3b: Kumulative Rate von Patienten nach Aortenklappenersatz (AKE) oder Mitralklappenersatz (MKE) mit Björk-Shiley-Prothese (BS) oder Bioprothese (BIO) ohne Prothesendysfunktion.

Die Zahlen über der Zeitachse bezeichnen die zum jeweiligen Zeitpunkt beobachteten Patienten.

3.3. Prothesendysfunktion

3.3.1. Häufigkeit der Prothesendysfunktion

Dysfunktionen traten nach Aortenklappenersatz mit einer Björk-Shiley- bzw. Bioprothese in einer Häufigkeit von 0,5 bzw. 1,5% ($p \leq 0,05$) und nach Mitralklappenersatz in einer solchen von 1,1% bzw. 1,6% (n.s.) pro Patientenjahr auf (Tab. 3a und 3b). Bis zum 60sten bzw. 100sten postoperativen Monat blieben von einer Dysfunktion nach Aortenklappenersatz unverändert zu beiden Zeitpunkten $97 \pm 1\%$ der Patienten mit einer Björk-Shiley-Prothese und $96 \pm 1\%$ bzw. $67 \pm 12\%$ ($p \leq 0,02$) derjenigen mit einer Bioprothese verschont. Bis zum 90sten postoperativen Monat ergab sich bei Patienten mit Bioprothese noch ein Wert von $84 \pm 5\%$. Nach Mitralklappenersatz fanden sich bis zum 60sten bzw. 100sten Monat nach der Operation unverändert zu beiden Zeitpunkten $94 \pm 2\%$ aller Patienten mit Björk-Shiley-Prothese und 92 ± 3 bzw. $86 \pm 5\%$ solcher mit Bioprothese ohne Prothesendysfunktion (n.s.) (Abb. 3 a und 3 b).

3.3.2. Ursache der Prothesendysfunktion

Dysfunktionen von Björk-Shiley-Prothesen in Aortenposition waren bei 4/4 (100%) Patienten und in Mitralsposition bei 1/6 (17%) Patienten auf Thrombosierungen zurückzuführen sowie bei 5/6 (83%) Patienten auf einen Bruch des "outlet-strut" mit Embolisierung der Prothesenscheibe, 2 bis 24 Monate postoperativ. Dysfunktionen von Bioprothesen in Aortenposition waren bei 12/13 (92%) und in Mitralsposition bei 9/9 (100%) Patienten auf eine Segeldegeneration zurückzuführen, während bei 1/13 (8%) Patienten 16 Monate nach Aortenklappenersatz eine Klappenthrombosierung vorlag, ohne daß bei diesem, seit dem 6. postoperativen Monat nicht mehr antikoagulierten Patienten besondere Thromboembolierisiken bekannt waren.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Bioprothesendysfunktion betrug zum Zeitpunkt der Operation nach Aortenklappenersatz 35,1 Jahre und nach Mitralklappenersatz 42,7 Jahre und lag damit jeweils deutlich unter dem Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs.

3.3.3. Verlauf der Patienten mit Prothesendysfunktion

3/4 (75%) Patienten mit thrombosierter Björk-Shiley-Aortenklappenprothese konnten reoperiert werden und überlebten den Eingriff, 1/4 (25%) Patienten verstarb plötzlich vor einer geplanten Reoperation. 12/13 (92%) Patienten mit dysfunktionierender Aortenklappen-Bioprothese wurden reoperiert, 1/13 (8%) Patienten verstarb akut vor einer elektiv geplanten Reoperation zuhause. Von den 12 reoperierten Patienten verstarb lediglich der Patient mit Klappenthrombosierung, nachdem bereits präoperativ eine Koronärembolie zu einem großen Vorderwandinfarkt geführt hatte.

Nur 2/6 (33%) Patienten mit Dysfunktion einer Björk-Shiley-Mitralklappenprothese, jeweils durch einen Bügelbruch bedingt, konnten reoperiert werden, wovon 1 Patient unmittelbar postoperativ verstarb. 4/6 (66%) dieser Patienten, 3 Patienten mit Bügelbruch und 1 Patient mit thrombotischer Klappenobstruktion, verstarben plötzlich, sodaß eine Reoperation nicht mehr durchgeführt werden konnte.

8/9 (89%) Patienten mit Degeneration einer biologischen Mitralklappenprothese konnten reoperiert werden. 1/8 (13%) dieser Patienten, bei dem gleichzeitig die Trikuspidalklappe ersetzt werden mußte, verstarb frühpostoperativ. 1/9 (11%) Patienten mit Klappendegeneration verstarb ohne Reoperation in einem auswärtigen Krankenhaus an den Folgen einer über mehrere Wochen medikamentös nicht einstellbaren Herzinsuffizienz. Erst die Sektion führte zur Diagnose der Klappenfehlfunktion. Somit

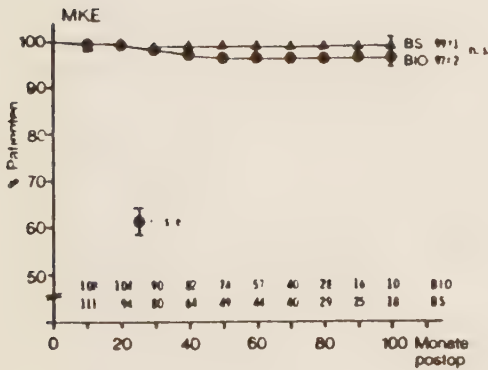
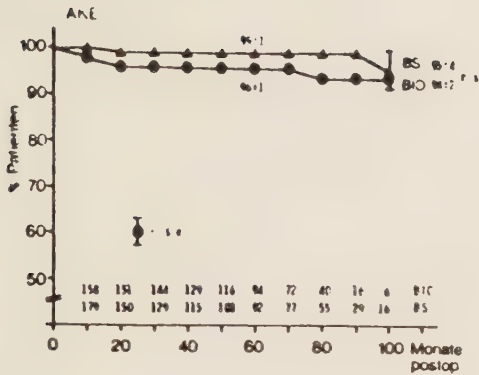


Abb. 4a und 4b: Kumulative Rate von Patienten nach Aortenklappenersatz (AKE) oder Mitralklappenersatz (MKE) mit Björk-Shiley-Prothese (BS) oder Bioprothese (BIO) ohne Spätendokarditis.

Die Zahlen über der Zeitachse bezeichnen die zum jeweiligen Zeitpunkt beobachteten Patienten.

betrug die Letalität aller Patienten mit Bioprothesendegeneration dieser Serie 3/21 (14%), bei rechtzeitiger Diagnosestellung 1/19 (5%). In der Regel entwickelten alle Patienten mit Bioprothesendysfunktion eine langsam progrediente Symptomatik, lediglich 3/21 (14%) Patienten mit Segelruptur mußten umgehend, jedoch nicht notfallmäßig reoperiert werden.

3.4. Spätendokarditis

3.4.1. Häufigkeit der Spätendokarditis

Die Inzidenz der Spätendokarditiden pro Patientenjahr betrug nach Aortenklappenersatz mit einer Björk-Shiley-Prothese 0,3% und mit einer Bioprothese 0,8% (n.s.), nach Mitralklappenersatz entsprechend 0,4% und 0,7% (n.s.) (Tab. 3a und 3b). Bis jeweils 100 Monate postoperativ blieben nach Aortenklappenersatz mittels mechanischer oder biologischer Prothese $95 \pm 4\%$ bzw. $94 \pm 2\%$ (n.s.) und nach Mitralklappenersatz $99 \pm 1\%$ bzw. $97 \pm 2\%$ (n.s.) aller Patienten frei von einer Spätendokarditis (n.s.) (Abb. 4 a und 4 b).

3.4.2. Erregerspektrum und Verlauf der Spätendokarditis

Nach Aortenklappenersatz wurden 2/3 (66%) Patienten mit einer Entzündung im Bereich der Björk-Shiley-Prothese - jeweils durch Streptokokken oder Staphylokokken hervorgerufen - durch Reoperation erfolgreich behandelt, 1/3 (33%) Patienten verstarb vor einem möglichen Zweiteingriff an einer durch Staphylokokken verursachten Infektion. Bei 6/7 (86%) Patienten mit einer Bioprothesendokarditis - 5 x kulturnegativ und 1 x durch Streptokokken bedingt - konnte die Infektion ausgeheilt werden. Dies gelang nur bei dem Patienten mit Streptokokkenbedingter Endokarditis ohne Operation. 1/7 (14%) Entzündungen einer Bioprothese - durch Staphylokokken hervorgerufen - führte nach einer Notoperation zum Tod.

Nach Mitralklappenersatz verlief eine Endokarditis bei 2/2 (100%) Patienten mit Björk-Shiley-Prothese - einmal durch Staphylokokken verursacht, einmal ohne Erregernachweis - nach ausschließlich konservativer Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus tödlich. 3/4 (75%) Bioprothesenendokarditiden - 2x durch Streptokokken hervorgerufen sowie 1 x kulturnegativ - konnten jeweils durch eine Reoperation ausgeheilt werden. Eine von vier (25%) Entzündungen einer Bioprothese verlief letal. Bei diesem Patienten kam es nach zunächst scheinbar erfolgreicher medikamentöser Behandlung einer Staphylokokken-Infektion 5 Monate nach Entlassung zum akuten Klappenauriß. Aufgeschlüsselt nach dem Erregerspektrum betrug die Letalität der Prothesenendokarditis bei einer Infektion mit Streptokokken 0% (0/4) - davon 1 Patient ohne Reoperation, mit Staphylokokken 80% (4/5) - mit bzw. ohne Reoperation 50% (1/2) bzw. 100% (3/3) - und ohne Erregernachweis 14% (1/7) - mit bzw. ohne Reoperation 0% (0/6) bzw. 100% (1/1).

3.5. Thromboembolie

3.5.1. Häufigkeit der Thromboembolie

Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse pro Patientenjahr betrug nach Aortenklappenersatz mit einer mechanischen oder biologischen Prothese 1,9 bzw. 0,8% ($p \leq 0,02$) und nach Mitralklappenersatz 3,8 bzw. 2,7% (n.s.) (Tab. 3a und 3b). Bis 100 Monate nach Aortenklappenersatz mittels Björk-Shiley-Prothese waren noch $87 \pm 3\%$ der Patienten und nach Implantation einer Bioprothese $96 \pm 2\%$ der Patienten emboliefrei ($p \leq 0,01$), nach Mitralklappenersatz entsprechend 77 ± 6 bzw. $90 \pm 3\%$ (n.s.). Obwohl dieser Unterschied für Patienten mit künstlicher Mitralklappe nicht signifikant ist, wird die Tendenz erkennbar, daß Patienten mit Bioprothese seltener Embolien erleiden, als solche mit Björk-Shiley-Prothese. Thromboembolien bei Patienten mit Bioprothese in Aortenposi-

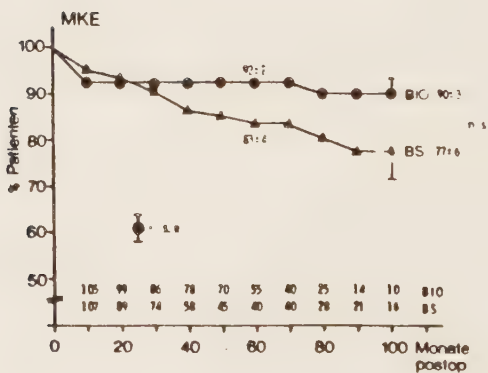
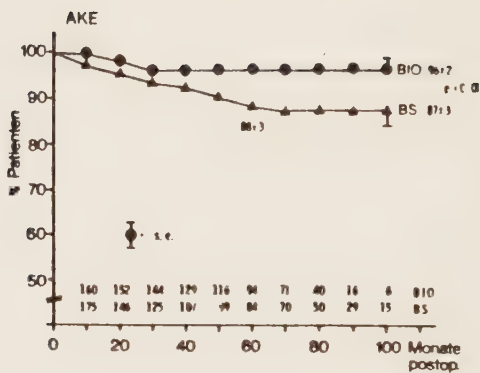


Abb. 5a und 5b: Kumulative Rate von Patienten nach Aortenklappenersatz (AKE) oder Mitralklappenersatz (MKE) mit Björk-Shiley-Prothese (BS) oder Bioprothese (BIO) ohne Thromboembolie.

Die Zahlen über der Zeitachse bezeichnen die zum jeweiligen Zeitpunkt beobachteten Patienten.

tion traten sowohl bei Sinusrhythmus als auch bei Vorhofflimmern auf. Kein Patient mit biologischer Mitralklappe und stabilem Sinusrhythmus erlitt eine Embolie. Während sich die embolischen Komplikationen sowohl nach Aorten- als auch nach Mitralklappenersatz bei Patienten mit Björk-Shiley-Prothese gleichmäßig über den gesamten Beobachtungszeitraum verteilten, war bei Patienten mit Bioprothese in Mitrалposition eine Häufung im ersten postoperativen Monat zu verzeichnen (Abb. 5a und 5b).

3.5.2. Ursache der Thromboembolie

Zum Zeitpunkt der Embolie war die Thromboplastinzeit nur bei 4/20 betroffenen Patienten mit einer Björk-Shiley-Prothese in Aortenposition bei 4/17 Patienten in Mitrалposition und bei 3/15 mit einer Bioprothese in Mitrалposition, also jeweils nur bei 20% der Patienten, sicher im therapeutischen Bereich gelegen. 6/7 (86%) Thromboembolien bei Patienten mit Bioprothese in Aortenposition ereigneten sich ohne Antikoagulation, bei 1/7 (14%) war die Thromboplastinzeit nicht exakt ermittelbar.

3.5.3. Schweregrad der Thromboembolie

Nach Aortenklappenersatz mittels Björk-Shiley-Prothese hatten 8/17 (47%), mittels Bioprothese jedoch nur 1/7 (14%) der Thromboembolien eine schwere Symptomatik zur Folge. Nach Mitralklappenersatz betrugen die entsprechenden Häufigkeiten 6/20 (30%) bzw. 7/15 (47%). 5/59 (8,5%) Embolien, die in der Regel das Gehirn betrafen, verliefen letal.

3.6. Hämorrhagie

3.6.1. Häufigkeit der Hämorrhagie

Die Inzidenz von Blutungskomplikationen pro Patientenjahr betrug nach Aortenklappenersatz mittels Björk-

Shiley-Prothese oder Bioprothese 3,2% bzw. 1,5% ($p \leq 0,05$) und nach Mitralklappenersatz 3,4% bzw. 2,8% (n.s.) (Tab. 3a und 3b). Bis 100 Monate nach Aortenklappenersatz blieben $80 \pm 4\%$ der Patienten mit mechanischer Klappe und $91 \pm 2\%$ derjenigen mit Bioprothese, die in der Regel nur anfangs antikoaguliert wurden, frei von Blutungen ($p \leq 0,05$). Nach Mitralklappenersatz wiesen entsprechend $72 \pm 8\%$ bzw. $75 \pm 8\%$ (n.s.) der Patienten keine Blutungskomplikation auf. (Abb. 6a und 6b).

3.6.2. Schweregrad der Hämorrhagie

Unabhängig von Art und Ort der implantierten Klappe handelte es sich bei 32/73 (44%) um schwere Hämorrhagien, 5/73 (7%), jeweils cerebrale Blutungen, hatten den Tod des Patienten zur Folge.

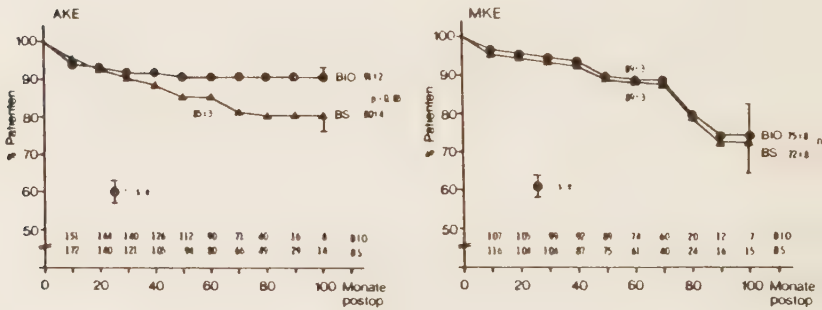


Abb. 6a und 6b: Kumulative Rate von Patienten nach Aortenklappenersatz (AKE) oder Mitralklappenersatz (MKE) mit Björk-Shiley-Prothese (BS) oder Bioprothese (BIO) ohne Hämorrhagie

Abb. 6a: Aortenklappenersatz (AKE) mit Bioprothese (BIO) oder Björk-Shiley-Prothese (BS) ohne Hämorrhagie

4. Diskussion

4.1. Überlebensraten und Spätletalität

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß die 60-Monats-Überlebensraten ohne Berücksichtigung der Frühletalität nach Aortenklappenersatz bei 90-92% und nach Mitralklappenersatz bei 82-85% und die entsprechenden 100-Monats-Überlebensraten bei 77-89% bzw. 63-76% liegen und damit, wie auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet (1, 46), keine Abhängigkeit von der Art der verwandten Prothese besteht. Die Überlebensraten wurden auch weder nach Aorten- noch nach Mitralklappenersatz von der Art der präoperativ vorhandenen Klappenläsion beeinflusst. Die Spätletalität pro Patientenjahr, die nach Aortenklappenersatz 1,7 - 2,8% und nach Mitralklappenersatz 3,4 - 4,8% betrug, verteilte sich unabhängig von Art und Ort der Prothese relativ gleichförmig über den gesamten Beobachtungszeitraum. In der Literatur werden 60-Monats-Überlebensraten, meist unter Einschluß der Frühletalität, nach Aortenklappenersatz von 72 bis 88% und nach Mitralklappenersatz von 70 bis 95% beschrieben.

Die vorliegenden Veröffentlichungen über 100-Monats-Überlebensraten sind weniger zahlreich. Nach Aortenklappenersatz werden Raten von 60-75% und nach Mitralklappenersatz von 55-80% angegeben (6, 15, 25, 32, 36, 44, 45, 52).

Diese gegenwärtigen Resultate müssen nach Betrachtung der Todesursachen keineswegs als endgültig aufgefaßt werden.

Es ist denkbar, daß die Häufigkeit letaler, klappenassoziiierter Komplikationen, d.h. Spätendokarditis sowie Thromboembolie, insbesondere bei mechanischen Klappen, Hämorrhagie und Klappendysfunktion, insbesondere bei Patienten mit biologischer Prothese, die derzeit im eigenen Krankengut insgesamt etwa 25% und nach Angaben anderer Autoren 11 - 33% der Gesamtletalität beträgt (16, 33, 40, 45), weiter verringert werden kann. Durch eine Verbesserung der Herzklappenmodelle wurde diese in den letzten 20 Jahren bereits um 50% reduziert (72). Sollte es in Zukunft möglich sein, die geringe Thrombogenität einer Bioprothese mit der guten Haltbarkeit einer mechanischen Prothese zu verbinden, dürfte die Bedeutung der sogenannten "Künstlichen Herzklappenerkrankung" abnehmen. Eine chronische Stauungsherzinsuffizienz weist, auch nach den Erfahrungen anderer Autoren, mit 20-30% einen beträchtlichen Anteil an der Gesamtspätletalität auf (9, 15, 33, 34, 55). Ein plötzlicher Herztod war bei 10-20% aller nach Aortenklappenersatz und ca. 25% aller nach Mitralklappenersatz Verstorbenen anzunehmen. Als solchen bezeichneten wir jeden unerwarteten Todesfall mit höchstens einstündiger, vorausgehender Symptomatik bei zuvor stabiler Phase der Erkrankung. Die entsprechenden Angaben in der Literatur differieren mit Häufigkeiten von 9-50% außerordentlich (9, 34, 36, 55, 72).

Dies ist am ehesten auf die unterschiedliche Definition des Intervalls zwischen Beginn der Symptomatik und Eintritt des Todes zurückzuführen. Der überwiegende Anteil der plötzlichen Todesfälle dürfte durch Rhythmusstörungen hervorgerufen worden sein. Daneben sind jedoch auch akute Klappendysfunktionen, cerebrale Embolien oder Blutungen sowie Herzinfarkte und Lungenembolien als Todesursache nicht völlig auszuschließen.

Sowohl eine chronische Stauungsherzinsuffizienz als auch die meisten plötzlichen Herztodesfälle lassen sich letztlich auf eine schwere Ventrikelfunktionsstörung zurückführen. Insofern dürfte die Häufigkeit dieser beiden Todesursachen dadurch reduzierbar sein, daß zur Vermeidung einer postoperativen Einschränkung der Ventrikelfunktion die Operationsindikation anhand präoperativer Parameter rechtzeitig gestellt wird (28, 57, 63, 64). Zudem ist eine Verbesserung der Prognose auch durch die sich ständig fortentwickelnden medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sowohl von Rhythmusstörungen als auch der chronischen Stauungsherzinsuffizienz zu erwarten. Eine Abnahme der Spätletalität könnte weiterhin dadurch zu erzielen sein, daß nach einer Klappenoperation zur Vermeidung chronischer Überlastungen des Herzens eine individuelle Beratung des Patienten hinsichtlich seiner möglichen Belastbarkeit, beruhend auf der Ermittlung von Belastungshämodynamik und Auswurffraktion, erfolgt (37). Der unterschiedliche Anteil extrakardialer Todesursachen an der Gesamtletalität von 36% nach Aortenklappenersatz und von 11% nach Mitralklappenersatz ist am ehesten auf eine höhere Anzahl älterer Patienten mit künstlicher Aortenklappe zurückzuführen. 8% der Todesfälle nach Aortenklappenersatz und 2% nach Mitralklappenersatz konnten nicht sicher geklärt werden.

Bei 2 von 3 betroffenen Patienten mit künstlicher Aortenklappe war präoperativ entweder eine erheblich eingeschränkte linksventrikuläre Funktion oder eine ausgeprägte Myokardhypertrophie nachzuweisen. Der einzige betroffene Patient nach Mitralklappenersatz mit einer mechanischen Prothesen nahm wegen einer Häufung von Blutungskomplikationen keine oralen Antikoagulantien mehr ein; sodaß als Todesursache Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen und Thromboembolien bzw. Klappenthrombosen in Betracht kommen.

4.2. Schwere Komplikationen

Weder nach Aorten- noch nach Mitralklappenersatz war die Inzidenz schwerer Komplikationen, d.h. spät-postoperativer Tod, Prothesendysfunktion, Spätendokarditis und schwere Thromboembolie oder Blutung, von der Art der Kunstklappe abhängig. Bis zum 100sten postoperativen Monat wiesen 57 - 64% aller Patienten nach Aorten- und 53 - 58% nach Mitralklappenersatz einen komplikationsfreien Verlauf auf, die entsprechende Inzidenz pro Patientenjahr lag nach Aortenklappenersatz bei 4,4 - 6,1% und nach Mitralklappenersatz bei 8,2 - 10,3%. Andere Autoren berichten über eine Komplikationsfreiheit bei etwa 70% der Patienten nach 80-100 Monaten postoperativ, jedoch ohne den Einschluß von Spättodesfällen, die nicht sicher auf die Prothese zu beziehen waren (30, 55). Da bei der Aktuars-Methode jeder Patienten nur mit dem zu erst eingetretenen Ereignis berücksichtigt wird, auch wenn im weiteren Verlauf zusätzliche Komplikationen auftreten, kann diese Darstellung nur zur groben Orientierung dienen. Damit gewinnt die Analyse der einzelnen Komplikationen besondere Wichtigkeit.

4.3. Prothesendysfunktion

Im Gegensatz zu Patienten mit Björk-Shiley-Prothese zeigen solche mit Bioprothese im späteren postoperativen Verlauf eine Häufung von Klappendysfunktionen. Dies läßt sich für Patienten mit Björk-Shiley- bzw. Bioprothese in Aortenposition aus der Inzidenz der Prothesendysfunktion pro Patientenjahr von 0,5 bzw. 1,5% ($p < 0,05$) ableiten und für solche in Mitralposition bei einer Inzidenz von 1,1 bzw. 1,6% (n.s.) zumindest in der Tendenz erkennen. Während bis zum 60sten postoperativen Monat sowohl nach Implantation einer Björk-Shiley- als auch einer Bioprothese in Aorten- oder Mitralposition ein vergleichbar hoher Anteil von 94 -97% der Patienten frei von hämodynamisch wirksamen Prothesendysfunktionen blieben, traf dies bis zum 100sten postoperativen Monat zwar noch für 96 bzw. 94% der Patienten mit Björk-Shiley-Prothese, jedoch nur für 67 bzw. 86% derjenigen mit Bioprothese zu. Somit besteht bei Patienten mit Bioprothese etwa ab dem 60sten postoperativen Monat ein erhöhtes Risiko, eine Prothesendysfunktion zu erleiden. Andere Autoren berichten hiermit übereinstimmend über etwa 95% bzw. 75% der Patienten mit noch einwandfrei funktionierender Bioprothese nach 60 bzw. 120 Monaten (12, 22, 23, 42, 53, 54, 65). Die bisher längsten Erfahrungen mit der Hancock-Bioprothese reichen über nunmehr 14 Jahre und beschreiben nach dieser Zeit $47 \pm 19\%$ der Patienten nach Aortenklappenersatz und $39 \pm 7,5\%$ nach Mitralklappenersatz frei von Klappendegenerationen (24). Ein signifikanter Unterschied der Degenerationshäufigkeiten von Bioprothesen in Aorten-oder Mitralposition läßt sich auch nach den Angaben der Literatur nicht ermitteln.

Die überwiegende Anzahl der Bioprothesendysfunktionen ist, wie im eigenen Krankengut bei 21/22 (95%) der Patienten, auf eine Klappendegeneration zurückzuführen. Diese hängt im wesentlichen von der Länge der Funktionsdauer sowie dem Patientenalter ab. In-vitro-Untersuchungen Glutaraldehyd-fixierter Bioprothesen zeigten nach einer Testdauer, die in vivo etwa 12-14 Jahren entspräche, regelmäßig degenerative Gewebeveränderungen mit Segeleinrissen (8). Histologische Untersuchungen sowohl klinisch unauffälliger als auch wegen einer Dysfunktion explantierter Bioprothesen erbrachten übereinstimmende, von der Dauer des Intervalls zwischen Implantation und Explantation abhängige Veränderungen. Diese bestanden aus Fibrinablagerungen besonders an der Ausflußseite der Prothese, entzündlichen zellulären Infiltraten, Riesenzellformationen, Histiozyten-Ansammlungen sowie herdförmigen Zerstörungen der Fibrokollagenstruktur der Klappensegel und teilweise Segeleinrissen oder Verkalkungen (4, 21, 70). Patienten mit Bioprothesen-Dysfunktion waren in unserem Krankengut deutlich jünger als der Durchschnitt der übrigen Patienten. Über eine erhöhte Inzidenz dieser Komplikation bei jüngeren Patienten wurde von andere Arbeitsgruppen übereinstimmend berichtet (23, 41, 53). Ursächlich wird eine bislang unbekannte Interaktion mit dem Kalzium-Stoffwechsel vermutet. Zudem diskutiert man bei Kindern eine höhere mechanische Beanspruchung aufgrund einer stärkeren Stenosewirkung, die bei noch wachsendem Organismus durch einen fixiert

kleinen Klappenring verursacht wird (26). Auf die Möglichkeit durch Änderung der Fixationstechnik eine Reduktion der Degenerationsrate von Bioprothesen zu erreichen, weisen erste Erfahrungen einer Arbeitsgruppe aus Detroit hin. Die Reoperationsrate nach dem 60. postoperativen Monat scheint bei Patienten mit Bioprothesen neueren Herstelldatums niedriger zu sein als die bei Patienten mit älteren Bioprothesen (42). Dagegen muß der Wert von zusätzlichen "Antikalkifizierungsbehandlungen" der Bioprothese, die bei Tierversuchen günstigere Resultate zeigten, noch durch bislang nicht vorliegende klinische Langzeit-Untersuchungen belegt werden.

Eine Thrombosierung ist eine seltene Ursache für die Dysfunktion einer Bioprothese. Sie war im eigenen Krankengut nur für 1/22 (5%) aller Dysfunktionen einer Bioprothese verantwortlich. Bei einer größeren Serie explantierter Bioprothesen war dieser Befund in einer Häufigkeit von 7% zu erheben (53). Insgesamt scheinen Bioprothesen in Aortenposition jedoch deutlich seltener betroffen zu sein, als solche in Mitralposition. Die spätpostoperativ auftretenden Thrombosierungen sollen von den Klappensegeln und nicht vom Klappenring ausgehen (73).

Für Patienten mit Björk-Shiley-Prothese in Aortenposition betrug die Häufigkeit von Thrombosierungen pro Patientenjahr 0,5% und in Mitralposition 0,3%. In der Literatur wird über eine entsprechende Rate zwischen 0,3 und 2,0% pro Patientenjahr mit Bevorzugung der Mitralposition berichtet. Wie auch im eigenen Krankengut lag zum Zeitpunkt dieses Ereignisses meist eine inadäquate Antikoagulation vor (6, 13, 75). Alle Thrombosierungen einer Björk-Shiley-Klappe betrafen solche des Typs "standard", alle mechanischen Dysfunktionen solche des Typs "konvex/konkav". Bei Patienten mit konvex/konkaver Björk-Shiley-Klappe in Mitralposition kam es infolge

eines inzwischen korrigierten Herstellungsfehlers zu einem Bruch des "outlet-strut" mit Embolisation der Prothesenscheibe. Die errechnete Inzidenz von 3,4% pro Patientenjahr für diese Klappenserie stimmt nicht mit der von der Firma angegebenen Erwartungswahrscheinlichkeit von ungefähr 0,7% pro Patientenjahr überein (47). Das Risiko dieser Komplikation scheint im späteren postoperativen Verlauf eher gering zu werden, da kein Patient nach dem 24.postoperativen Monat von einem Bügelbruch betroffen war.

Unabhängig von der Art der betroffenen Herzklappe stellt deren Thrombosierung meist die Indikation zu einer dringenden Reoperation dar. Da alle Patienten mit thrombosierter Björk-Shiley-Prothese in unserem Krankengut, die durch rechtzeitige Diagnosestellung zur Operation gelangten, den Eingriff überlebten und lediglich der einzige Patient mit thrombosierter Bioprothese nach einer Notoperation bei bestehendem Vorderwandinfarkt verstarb, scheint das Risiko einer Reoperation - sofern keine Komplikationen vorliegen - nicht wesentlich erhöht zu sein. Die frühzeitige Erkennung einer Klappenthrombose scheint aber für das Überleben des Patienten von entscheidender Bedeutung zu sein. In der Literatur werden sehr unterschiedliche Letalitätsraten nach Reoperationen wegen Björk-Shiley-Klappen-Thrombosierung zwischen 0 und 80% angegeben (30, 36, 75). Eine mechanische Klappendysfunktion stellt ein so akutes Ereignis dar, daß eine Reoperation nicht immer möglich ist und auf jeden Fall das erhöhte Risiko eines Notfalleingriffs beinhaltet. Nur 40% der Patienten mit Bügelbruch einer Björk-Shiley-Prothese in unserem Krankengut überlebten bis zur Notoperation und davon nur die Hälfte den Eingriff. Da die Degeneration einer Bioprothese in der Regel langsam verläuft, resultiert bei rechtzeitiger Diagnosestellung und Reoperation eine relativ gute Pro-

gnose. So konnten 11/11 (100%) dieser Patienten nach Aortenklappenersatz und 7/8 (88%) nach Mitralklappenersatz erfolgreich reoperiert werden. Bei dem verstorbenen Patienten wurde zusätzlich ein Trikuspidalklappenersatz durchgeführt. In der Literatur wird für den Zweiteingriff wegen Dysfunktion einer Bioprothese nach Aortenklappenersatz ein etwa dem Ersteingriff entsprechendes Operationsrisiko angegeben, während es nach Mitralklappen-Reersatz mit über 10% deutlich höher liegen soll (54).

4.4. Spätendokarditis

Spätendokarditiden stellen unabhängig von der Art der verwandten Prothese und der Klappenposition seltene Komplikationen dar: Bis zum 100sten postoperativen Monat blieben zwischen 94 und 99% aller Patienten davon frei, die Inzidenz pro Patientenjahr lag dementsprechend zwischen 0,3 und 0,8%. Andere Autoren berichten nach Implantation einer biologischen Klappe über Häufigkeiten von 0 - 4% und nach Björk-Shiley-Klappenersatz von 0 - 1% pro Patientenjahr (1, 6, 7, 39, 46, 52). Einzelnen Beobachtungen über eine höhere Endokarditisrate biologischer gegenüber mechanischer Herzklappen (46, 48) stehen gegenteilige Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen gegenüber (51). Die höhere Endokarditisgefährdung von Patienten mit künstlicher Herzklappe wird mit der durch sie verursachten turbulenten Blutströmung in Zusammenhang gebracht. Diese fördert lokale Fibrinablagerungen, die wiederum von Mikroorganismen besiedelt werden können. Erregerinokkulationen bei Bioprothesen kommen als Ursache einer Endokarditis keine Bedeutung mehr zu (1, 27, 38, 50).

Die Infektion im Bereich einer mechanischen Kunstklappe erfordert fast immer ein operatives Vorgehen. Von den der Prothese aufsitzenden Vegetationen, die Orte relativ Agranulozytose darstellen, dringen die Keime schnell in das perivalvuläre Gewebe vor (3, 20, 62). In unserem Krankengut betrug die Letalität chirurgisch behandelter Patienten mit Björk-Shiley-Prothese in Aortenposition 0% (0/2), während ohne Reoperation eine Letalität von 100% sowohl nach Aortenklappenersatz (1/1), als auch nach Mitralklappenersatz (2/2) resultierte. Bei rechtzeitiger bakterizid wirkender antibiotischer Therapie kann es gelingen, die Entzündung einer Bioprothese erfolgreich konservativ zu behandeln (12), da sich die Infektion ähnlich wie bei natürlichen Herzklappen von einer den Klappensegeln aufliegenden Fibrinschicht, in der Erreger nachweisbar sind, durch lysierende Enzyme der Bakterien sowie spezifische Kollagenasen polymorphkerniger Leukozyten und Makrophagen ausbreitet. Dies führt allmählich zu einer beträchtlichen Zerstörung des kollagenen Netzwerkes der Herzklappe (20). Dafür, daß eine erfolgreiche konservative Behandlung dennoch die Ausnahme darstellt, spricht jedoch, daß uns dies nur bei 1/11 (9%) Patienten gelang. Selbst, wenn initial eine konservative Therapie erfolgreich scheint, ist eine exakte weitere Kontrolle des Patienten erforderlich, da es, wie von uns beobachtet, noch nach Monaten zu einem akuten Klappenausriß kommen kann. Die Prognose der reoperierten Patienten mit Bioprothesenendokarditis in unserem Krankengut war mit einer Letalität von 17% (1/6) nach Aortenklappenersatz und 0% (0/3) nach Mitralklappenersatz günstig, Patienten ohne Reoperation zeigten eine Todesrate von 0% (0/1) bzw. 100% (1/1).

Staphylokokken und Streptokokken stellen die wesentlichen Erreger spätpostoperativer Kunstklappenendokarditiden dar (27). Etwa auch unseren Ergebnissen entsprechend, werden in der Literatur für Staphylokokkenendokarditiden Letalitätsraten von etwa 60 - 90% angegeben. Für Streptokokkenendokarditiden findet sich dagegen mit etwa 30% in der Regel ein günstigeres Resultat (27, 74). Die hohe Rate kulturnegativer Spätendokarditiden von 44% in unserem Krankengut dürfte auf die relativ große Anzahl bereits anbehandelter Patienten bezogen werden. Solche Patienten haben aber unseren Erfahrungen nach mit einer Letalität von 14% (1/7) keine ungünstigere Prognose. Die 100%ige Letalität nicht chirurgisch behandelter Patienten mit einer Staphylokokkenendokarditis oder bei fehlendem Erregernachweis scheint sich durch eine Operation, wie in unserem Krankengut auf 50% bzw. 0%, deutlich senken zu lassen.

4.5. Thromboembolie

Thromboembolien zählen noch immer zu den häufigsten von der Kunstklappe ausgehenden Komplikationen, wobei die Bioprothese mit einer Indizienz pro Patientenjahr von 0,8 bzw. 2,7% nach Aorten- oder Mitralklappenersatz eine geringere Thrombogenität als die Björk-Shiley-Prothese mit entsprechenden Werten von 1,9 bzw. 3,8% aufweist. Dementsprechend blieben bis 100 Monate postoperativ 96 bzw. 90% der Patienten mit Bioprothese und 87 bzw. 77% solcher mit Björk-Shiley-Prothese emboliefrei. Die "konvex-konkav"-Klappe in Aortenposition scheint ein relativ geringes Embolierisiko aufzuweisen, da keiner der 57 Träger dieses Klappentyps ein thromboembolisches Ereignis erlitt. Im Schrifttum liegen die Häufigkeiten thromboembolischer Komplikationen pro Patientenjahr nach Aortenklappenersatz mittels Bioprothese zwischen 0,3 und 2,0%, mittels Björk-Shiley-Prothese zwischen 0,7 und 5,0% und nach Mitralklappenersatz zwischen 0,9 und 5,1% bzw. zwischen 1,0 und 5,2% (2, 6, 12, 15, 17, 19, 29,

30, 33, 39, 46, 52, 68). Die eigenen, vergleichsweise günstigen Embolieinzidenzen, sowie die starken Schwankungen in der Literatur besonders bei Bioprothesen in Mitralposition, sind durch die unterschiedliche Handhabung der Antikoagulantientherapie zu erklären. Zudem wird die Wertung von Literaturangaben dadurch erschwert, daß manche Autoren nur gesicherte Embolien oder solche mit länger dauernder Symptomatik berücksichtigen, wodurch die entsprechenden Häufigkeiten günstig erscheinen. Untersucher, die einen direkten Vergleich beider Prothesentypen durchführten, geben entweder eindeutig niedrigere Embolieraten bei Patienten mit Bioprothesen an, oder sie finden bei solchen ohne Langzeitantikoagulation keine signifikant unterschiedliche Häufigkeit im Vergleich zu Patienten mit Björk-Shiley-Prothese (12, 43, 56).

Nur bei ca. 20% unserer antikoagulierten Patienten, die eine Thromboembolie erlitten, war nachweislich die gerinnungshemmende Therapie gut eingestellt, so daß bei besserer Überwachung der Marcumar-Therapie eine Reduktion dieser Komplikationsrate erwartet werden kann. Nach Aortenklappenersatz führten in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren (19) die Embolien bei Patienten mit Bioprothese meist nur zu einer vorübergehenden Symptomatik, während sie bei Björk-Shiley-Klappen-Empfängern in etwa der Hälfte der Fälle eine schwere Symptomatik verursachten. Nach Mitralklappenersatz fand sich kein solcher Unterschied, möglicherweise deshalb, weil hier andere, dem Patienten inhärente Faktoren wie z.B. Größe des linken Vorhofes und Herzrhythmus für die Auslösung einer Thromboembolie Bedeutung haben. Etwa 40% aller derartigen Komplikationen gingen nach Mitralklappenersatz mit einer schwergradigen Symptomatik einher. Insgesamt hatten knapp 10% - meist cerebrale Embolien - den Tod des Patienten zur Folge.

4.6. Hämorrhagie

Frei von Hämorrhagien, die insgesamt die häufigste Komplikation nach Klappenersatz dieser Studie darstellen, waren nach 100 Monaten postoperativ zwischen 72 und 80% der chronisch mit Antikoagulantien behandelten Patienten. Die Inzidenz pro Patientenjahr dieser Komplikation liegt mit 2,8 bis 3,4% im mittleren Bereich der in der Literatur angegebenen Schwankungsbreite von 1,8 bis 7,9% (10, 17, 29, 51). Patienten mit biologischer Aortenklappenprothese erlitten aufgrund der nur begrenzten Therapiedauer sowie der geringen Zahl Dauerantikoagulierter signifikant weniger Blutungskomplikationen. Bei jeweils einem Drittel der Patienten mit Blutungskomplikationen war die Thromboplastinzeit nachweislich zu niedrig, im therapeutischen Bereich gelegen, oder nicht eruierbar. Bei einigen dieser Patienten muß die Blutung auf Bagatelltraumata, zusätzliche Medikamenteneinnahme oder Ulcera zurückgeführt werden, so daß die diesbezügliche Aufklärung bzw. Überwachung der Patienten dringend geboten scheint. Der mit etwa 40% hohe Anteil schwerer, meist im Gastrointestinaltrakt oder Gehirn lokalisierten Hämorrhagien, zeigt, daß dieser Komplikation eine wesentliche Bedeutung zukommt.

4.7. Antikoagulatientherapie - Indikation

Über die Notwendigkeit einer chronischen Antikoagulatientherapie bei Patienten mit Björk-Shiley-Klappe herrscht heute Einigkeit, da ausreichende Erfahrungen vorliegen, daß ohne eine derartige Therapie Klappen-thrombosierungen und Embolien in hoher Zahl auftreten (6). So wiesen auch 29 Patienten unseres Krankengutes nach Aortenklappenersatz, die aus verschiedenen Gründen keine Antikoagulantien einnahmen, die hohe Rate thromboembolischer Ereignisse von 16,6% pro Patientenjahr auf.

Eine Studie, die zum Vergleich der Effektivität einer gerinnungshemmenden Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien bei Patienten mit Björk-Shiley-Prothese durchgeführt wurde, mußte wegen hoher Embolierate nicht antikoagulierter Patienten abgebrochen werden (71). Für Bioprothesenträger ist bis heute die Antikoagulantientherapie nicht einheitlich festgelegt. Da die thromboembolischen Komplikationen, die bei Patienten mit Bioprothese zu verzeichnen sind, bevorzugt früh-postoperativ, d.h. in den ersten 6 - 12 Wochen, auftreten, scheint eine gerinnungshemmende Therapie in diesem Zeitraum bei allen Patienten vorteilhaft zu sein (25, 52). Ferner zeigen Patienten mit Bioprothese und Vorhofflimmern häufiger Thromboembolien als solche mit Sinusrhythmus (12, 54). Jedoch ist das entsprechende Risiko bei biologischen Aortenklappenprothesen bei Vorhofflimmern niedriger, als das zu erwartende Blutungsrisiko einer Antikoagulantientherapie, so daß deren Wert bei dieser Konstellation nicht als gesichert gelten kann. Nach Mitralklappenersatz fanden wir bei Patienten mit stabilem Sinusrhythmus unter Langzeitantikoagulation keine embolischen Komplikationen. Andere Autoren berichten bei solchen Patienten ohne Langzeitantikoagulation über Embolieraten von weniger als 2% pro Patientenjahr (22, 25). Danach scheint eine Cumarin-Langzeittherapie bei Sinusrhythmus ohne anderweitige zu Thromboembolien disponierende Umstände zwar das Embolierisiko zu verringern, jedoch gegenüber dem in Kauf zu nehmenden Blutungsrisiko nicht eindeutig vorteilhaft zu

sein Patienten mit Bioprothese in Mitralposition und Vorhofflimmern oder anderen Risikofaktoren für eine Thromboembolie weisen ohne Antikoagulantientherapie eine Thromboemboliehäufigkeit von etwa 5% pro Patientenjahr auf (22, 29, 69), weshalb die meisten Autoren unter diesen Umständen eine Dauerantikoagulation durchführen. Ob eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern für Patienten mit Bioprothese in Aortenposition und Vorhofflimmern oder in Mitralposition mit Sinusrhythmus vorteilhafter ist, als keine Therapie, oder ob diese Behandlung sogar für Patienten mit biologischer Mitralklappe und Vorhofflimmern oder anderen Risikofaktoren ausreichend ist, muß trotz einiger günstiger Berichte (29, 49) durch weitere Studien bestätigt werden.

5. Zusammenfassung

Der Langzeitverlauf von 407 Patienten nach isoliertem Aortenklappenersatz, bei 226 Patienten mit einer Björk-Shiley-Prothese und bei 181 Patienten mit einer Bioprothese sowie von 269 nach isoliertem Mitralklappenersatz, bei 142 Patienten mit einer Björk-Shiley-Prothese und bei 127 mit einer Bioprothese wurde hinsichtlich der Überlebensraten sowie der Häufigkeit schwerer Komplikationen, Prothesendysfunktionen, Spätendokarditiden, Thromboembolien und Blutungen in Abhängigkeit von der Art der verwandten Prothese untersucht. Der mittlere Beobachtungszeitraum der vier verglichenen Patientenkollektive reichte von 52,1 -61,3 Monate. Die kumulativen 60- bzw. 100-Monats-Überlebensraten betrugen jeweils unabhängig davon, ob eine Björk-Shiley-Prothese oder eine Bioprothese implantiert worden war, nach Aortenklappenersatz zwischen 90 und 92% bzw. 77 und 89% und nach Mitralklappenersatz zwischen 82 und 85% bzw. 63 und 76%. Nur etwa ein Viertel der Spätletalität wurde durch klappenbedingte Komplikationen verursacht, 30 bis über 50% der Spättodesfälle waren auf eine Herzinsuffizienz oder einen plötzlichen Herztod zurückzuführen. Im Gegensatz zu Patienten mit Bioprothese zeigten solche mit Björk-Shiley-Prothese auch im späten postoperativen Verlauf keine Zunahme von Prothesendysfunktionen. Bis zum 100.-postoperativen Monat blieben hiervon nach Aortenklappenersatz mit mechanischer bzw. biologischer Prothese 97 gegenüber 67% und nach Mitralklappenersatz 94 gegenüber 86% aller Patienten verschont. Patienten mit Björk-Shiley-Prothese erlitten jedoch häufiger Thromboembolien als solche mit Bioprothese.

Nach Aortenklappenersatz waren bis zum 100.postoperativen Monat noch 87% der Patienten mit Björk-Shiley-Prothese gegenüber 96% der Patienten mit Bioprothese und nach Mitralklappenersatz 77 gegenüber 90% der jeweiligen Patienten frei von thromboembolischen Komplikationen. Im gleichen Zeitraum blieben zwischen 72 und 80% aller langfristig mit Antikoagulantien behandelten Patienten frei von Hämorrhagien. Nur für Patienten mit Bioprothese in Aortenposition, die nur kurzzeitig behandelt wurden, war dieses Ergebnis mit 91% signifikant günstiger. 100 Monate nach Operation waren 94 - 99% der Patienten frei von Spätendokarditiden sowie zwischen 53 und 64% der Patienten frei von schweren Komplikationen überhaupt - jeweils unabhängig von Ort und Art der implantierten Klappe. Somit ergeben sich bei gleichen Überlebensraten "schweren" Komplikationsraten und Spätendokarditisraten für Patienten mit Bioprothese erhöhte Dysfunktionsraten und für Patienten mit Björk-Shiley-Klappe erhöhte Embolieraten. Zudem weisen Patienten mit Bioprothese in Aortenposition aufgrund der nur begrenzt durchgeführten Antikoagulantientherapie eine niedrigere Blutungsrate auf.

Literatur

- Angell, W.W., J.D. Angell: Porcine valves. *Progr. cardiovasc. Dis.* 23 (1980), 141.
- Angell, W.W., J.D. Angell, J.C. Kosek: Twelve-year experience with glutaraldehyde-preserved porcine xenografts. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 83 (1982), 493.
- Arnett, E.N., D.G. Kastl, A.J. Garvin, W.C. Roberts: A conversation on prosthetic valve endocarditis. *Amer. Heart J.* 93 (1977), 510.
- Ashraf, M., C.M. Bloor: Structural alterations of the porcine heterograft after various durations of implantation. *Amer. J. Cardiol.* 41 (1978), 1185.
- Behrendt, D.M., W.G. Austen: Current status of prosthetics for heart valve replacement. *Progr. cardiovasc. Dis.* 15 (1973), 369.
- Björk, V.O., A. Henze: Ten years experience with the Björk-Shiley tilting disc valve. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 78 (1979), 331.
- Brawley, R.K., J.S. Donahoe, V.L. Gott: Current status of the Beall, Björk-Shiley, Braunwald-Cutter, Lillehei-Kaster and Smeloff-Cutter cardiac valve prosthesis. *Amer. J. Cardiol.* 35 (1975), 855.
- Broom, N.D.: Fatigue-induced damage in glutaraldehyde-preserved heart valve tissue. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 76 (1978), 202.
- Cevese, P.G., V. Gallucci, M. Morea, S. Dalla Volta, G. Fasoli, D. Casarotto: Heart valve replacement with the Hancock bioprosthesis. Analysis of long-term results. *Circulation* 56, Suppl. II (1976), 111.
- Chesebro, J.H., V. Fuster, L.R. Elveback, D.C. McGoon, J.R. Pluth, F.J. Puga, R.B. Wallace, G.K. Danielson, T.A. Orszulak, J.M. Piehler, H.V. Schaff: Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: Danger of aspirin compared with dipyridamole. *Amer. J. Cardiol.* 51 (1983), 1537.
- Cohn, L.H., E.N. Allred, V.J. DiSessa, K. Sawtelle, R.J. Shemin, J.J. Collins Jr.: Early and late risk of aortic valve replacement. A 12 year concomitant comparison of the porcine bioprosthetic and tilting disc aortic valves. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 88 (1984), 695.
- Cohn, L.H., G.H. Mudge, F. Pratter, J.J. Collins Jr.: Five to eight year follow-up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. *New Engl. J. Med.* 304 (1981), 258.
- Copans, H., J.B. Lakier, R.H. Kinsley, P.R. Colsen, V.U. Fritz, J.B. Barlow: Thrombosed Björk-Shiley mitral prostheses. *Circulation* 61 (1980), 169.
- Cox, D.R.: Regression models and life-tables. *J. roy. Statist. Soc. (Series B)* 34 (1972), 187.
- Craver, J.M., E.L. Jones, P. McKeown, D.K. Bone, C.R. Hatcher Jr., M. Kandrach: Porcine cardiac xenograft valves: Analysis of survival, valve failure, and explantation. *Ann. thorac. Surg.* 34 (1982), 16.
- Czer, L.S.C., J. Matloff, A. Chaux, M. DeRobertis, A. Yoganathan, R.J. Gray: A 6 year experience with the St. Jude Medical valve: Hemodynamic performance, surgical results, biocompatibility and follow-up. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 6 (1985), 904.
- Douglas, P.S., J.W. Hirshfield, R.N. Edie, A.H. Harken, L.W. Stephenson, L.H. Edmunds Jr.: Clinical comparison of St. Jude and porcine aortic valve prostheses. *Circulation* 72, Suppl. II (1985), 135.
- Duran, C.M.G., I. Gallo, B. Ruiz, J.M. Revuelta, A. Ochoteco: A thousand porcine bioprostheses revisited. Do they confirm with the expected pattern? In: Cohn, L.H., V. Gallucci: *Cardiac bioprostheses*. Yorke Medical Books, New York 1982, p. 35.
- Edmunds, L.H. Jr.: Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses. *Ann. thorac. Surg.* 34 (1982), 96.
- Ferrans, V.J., S.W. Boyce, M.E. Billingham, T.L. Spray, W.C. Roberts: Infection of glutaraldehyde-preserved porcine valve heterografts. *Amer. J. Cardiol.* (1979), 1123.
- Fishbein, M.C., B.A. Gissen, J.J. Collins Jr., E.M. Barsamian, L.H. Cohn: Pathologic findings after cardiac valve replacement with glutaraldehyde-fixed porcine valves. *Amer. J. Cardiol.* 40 (1977), 331.
- Gallo, I., B. Ruiz, C.G. Duran: Isolated mitral valve replacement with the Hancock porcine bioprosthesis in rheumatic heart disease: Analysis of 213 operative survivors followed up 4.5 to 8.5 years. *Amer. J. Cardiol.* 53 (1984), 178.
- Gallo, I., B. Ruiz, F. Nistal, C.M.G. Duran: Degeneration in porcine bioprosthetic cardiac valves: Incidence of primary tissue failures among 938 bioprostheses at risk. *Amer. J. Cardiol.* 53 (1984), 1061.
- Gallucci, V., U. Bortolotti, A. Milano, A. Mazzucco, C. Valfre, F. Guerra, G. Thiene: The Hancock porcine valve 15 years later. An analysis of 575 patients (abstract). *Int. Sympos. on cardiac bioprostheses*, London 1985.
- Gallucci, V., U. Bortolotti, A. Milano, C. Valfre, A. Mazzucco, G. Thiene: Isolated mitral valve replacement with the Hancock bioprosthesis: A 13-year appraisal. *Ann. thorac. Surg.* 39 (1984), 571.
- Geha, A.S., M.S.H. Laks, H.C. Stansel, J.F. Cornhill, J.V. Kilman, M.J. Buckley, W.C. Roberts: Late failure of porcine valve heterografts in children. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 70 (1979), 351.
- Gnann, J.W., W.E. Dismukes: Prosthetic valve endocarditis: An overview. *Herz* 8 (1983), 320.
- Henry, W.L., R.O. Bonow, J.S. Borer, J.H. Ware, K.M. Keane, D.P. Redwood, C.L. McIntosh, A.G. Morrow, S.E. Epstein: Observation on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation: Evaluation of the results of aortic valve replacement in symptomatic patients. *Circulation* 61 (1980), 471.
- Hill, J.D., L. LaFollette, R.J. Szarnicki, G.J. Avery, R.M. Wilson, F. Gerbode, W.J. Kerth, R. Rodvies: Risk-benefit analysis of warfarin therapy in Hancock mitral valve replacement. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 83 (1982), 718.
- Horstkotte, D., R. Körfer, Th. Budde, K. Haertel, H.D. Schulte, W. Bircks, F. Loogen: Spätkomplikationen nach Björk-Shiley- und St.-Jude-Medical-Herzklappenersatz. *Z. Kardiol.* 72 (1983), 251.
- Horstkotte, D., F. Loogen, G. Kleikamp, H.D. Schulte, H. Trampisch, W. Bircks: Der Einfluß des prothetischen Herzklappenersatzes auf den natürlichen Verlauf von isolierten Mitralklappen- und Aortenklappenfehlern sowie Mehrklappenkrankungen: Klinische Ergebnisse bei 783 Patienten bis zu 8 Jahren nach Implantation von Björk-Shiley-Kippsscheibenprothesen. *Z. Kardiol.* 72 (1983), 494.
- Jamieson, W.R.E., L.C. Pelletier, M.T. Janusz, B.R. Chaitman, G.F.O. Tyers, R.T. Miyagishima: Five-year evaluation of the Carpentier-Edwards porcine bioprosthesis. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 88 (1984), 324.
- Janusz, M.T., W.R.E. Jamieson, P. Allen, A.I. Munro, R.T. Miyagishima, H. Tutassura, L.H. Burr, A.N. Gerein, G.F.O. Tyers: Experience with the Carpentier-Edwards porcine valve prosthesis in 700 patients. *Ann. thorac. Surg.* 35 (1982), 625.

- Joyce, L.D., R.M. Nelson: Comparison of porcine valve xenografts with mechanical prostheses. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 88 (1984), 102.
- Kaplan, E.L., P. Meier: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Statist. Ass.* 53 (1958), 457.
- Karp, R.B., R.J. Cyrus, E.H. Blackstone, J.W. Kirklin, N.T. Kouchoukas, A.D. Pacifico: The Björk-Shiley valve. Intermediate-term follow-up. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 81 (1981), 602.
- Kraus, F., W. Rudolph: Hämodynamische Untersuchungen bei Patienten mit künstlicher Aorten- oder Mitralklappe auf verschiedenen Belastungsstufen. *Herz* 6 (1981), 138.
- Laskowski, L.F., J.J. Marr, J.F. Spertoga, N.J. Frank, H.B. Barner, G. Kaiser, D.H. Tyras: Fastidious mycobacteria grown from porcine prosthetic-heart-valve cultures. *New Engl. J. Med.* 297 (1977), 101.
- Lepley Jr., D., R.J. Flemma, D.C. Mullen, M. Motl, A.J. Anderson, E. Weirauch: Long-term follow-up of the Björk-Shiley prosthetic valve used in the mitral position. *Ann. thorac. Surg.* 30 (1980), 164.
- Macmanus, Q., G.L. Grunkemeier, L.E. Lambert, J.F. Teply, B.J. Harlan, A. Starr: Year of operation as a risk factor in the late results of valve replacement. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 80 (1980), 834.
- Magilligan, D.J., J.W. Lewis, F.M. Jara, M.W. Lee, M. Alam, J.M. Riddle, P.D. Stein: Spontaneous degeneration of porcine bioprosthetic valves. *Ann. thorac. Surg.* 30 (1980), 259.
- Magilligan, D.J., J.W. Lewis, P.D. Stein, J. Lakier, D.R. Smith: Decreasing incidence of porcine bioprosthetic degeneration. In: Cohn, L.H., V. Gallucci: *Cardiac bioprostheses*. Yorke Medical Books, New York 1982, p. 558.
- Marshall, W.G., N.T. Kouchoukas, R.B. Karp, J.B. Williams: Late results after mitral valve replacement with the Björk-Shiley and porcine prostheses. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 85 (1983), 902.
- Miller, D.C., P.E. Oyer, R.S. Mitchell, E.B. Stinson, S.W. Jamieson, J.C. Baldwin, N.E. Shumway: Performance characteristics of the Starr-Edwards model 1260 aortic valve prosthesis beyond ten years. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 88 (1984), 193.
- Miller, D.C., P.E. Oyer, E.B. Stinson, B.A. Reitz, S.W. Jamieson, W.A. Baumgartner, R.S. Mitchell, N.E. Shumway: Ten to fifteen years reassessment of the performance characteristics of the Starr-Edwards model 6120 mitral valve prosthesis. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 85 (1983), 1.
- Mineale, C., P. Bardos, N.P. Bourg, B.J. Messmer: Early and late results of porcine bioprostheses versus mechanical prostheses in aortic and mitral position. In: Cohn, L.H., V. Gallucci: *Cardiac bioprostheses*. Yorke Medical Books, New York 1982, p. 155.
- Morris, P.E. (Shiley Incorporated, Irvine, California): pers. Mitt. 1983.
- Mudra, H., K.L. Froer, W. Rudolph: Klinischer Verlauf nach Herzklappenersatz. Vergleich von Bio- und Björk-Shiley-Protthesen (abstract). *Z. Kardiol.* 71 (1982), 238.
- Núñez, L., M.G. Aguado, D. Celemin, A. Iglesias, J.L. Larrea: Aspirin or Coumadin as the drug of choice for valve replacement with porcine bioprosthesis. *Ann. thorac. Surg.* 33 (1982), 354.
- O'Rourke, M.F., M.X. Shanahan, J.L. Harness: Endocarditis with an acid-fast organism after porcine heart valve replacement. *Lancet* 2 (1978), 686.
- Oyer, P.E., D.C. Miller, E.B. Stinson, B.A. Reitz, R.J. Moreno-Cabral, N.E. Shumway: Clinical durability of the Hancock porcine bioprosthetic valve. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 80 (1980), 824.
- Oyer, P.E., E.B. Stinson, R.B. Griep, N.E. Shumway: Valve replacement with the Starr-Edwards and Hancock prostheses: Comparative analysis of late morbidity and mortality. *Ann. Surg.* 186 (1977), 301.
- Oyer, P.E., E.B. Stinson, D.C. Miller, S.W. Jamieson, R.S. Mitchell, N.E. Shumway: Thromboembolic risk and durability of the Hancock bioprosthetic cardiac valve. *Europ. Heart J.* 5, Suppl. D (1984), 81.
- Oyer, P.E., E.B. Stinson, B.A. Reitz, D.C. Miller, S.J. Rossiter, N.E. Shumway: Long-term evaluation of the porcine xenograft bioprosthesis. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 78 (1979), 343.
- Pelletier, C., B.R. Chaitman, R. Baillet, P. Guiteras, R. Bohan, I. Dyda: Clinical and hemodynamic results with the Carpentier-Edwards porcine bioprosthesis. *Ann. thorac. Surg.* 34 (1982), 612.
- Perier, P., J.P. Bessou, J.S. Swanson, D. Bensesson, J.C. Chachques, S. Chauvaud, A. Deloche, J.N. Fabiani, P. Blondeau, C. d'Allaines, A. Carpentier: Comparative evaluation of aortic valve replacement with Starr, Björk, and porcine valve prostheses. *Circulation* 72, Suppl. II (1985), 140.
- Phillips, H.R., F.H. Levine, J.E. Carter, C.A. Boucher, H.D. Osbakken, R.D. Okada, C.W. Akins, W.M. Daggett, M.J. Buckley, G.M. Pohost: Mitral valve replacement for isolated mitral regurgitation: Analysis of clinical course and late post-operative left ventricular ejection fraction. *Amer. J. Cardiol.* 48 (1981), 647.
- Pluth, J.R., D.C. McGoon: Current status of heart valve replacement. *Mod. Conc. cardiovasc. Dis.* 43 (1974), 65.
- Rahimtoola, S.H.: Valve replacement - a perspective. *Amer. J. Cardiol.* 35 (1975), 711.
- Rapaport, E.: Natural history of aortic and mitral valve disease. *Amer. J. Cardiol.* 35 (1975), 221.
- Rodewald, G., M.-J. Polonius: Cardiac surgery in the Federal Republic of Germany during 1982. A report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac. cardiovasc. Surg.* 31 (1983), 188.
- Rossiter, S.J., E.B. Stinson, P.E. Oyer, D.C. Miller, J.N. Schapira, R.P. Martin, N.E. Shumway: Prosthetic valve endocarditis. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 76 (1978), 795.
- Rudolph, W., F. Kraus, C. Rudolph: Preoperative markers of postoperative persistent severe left ventricular dysfunction. *Z. Kardiol.* 75, Suppl. 2 (1986), 70.
- Samuels, D.A., G.D. Curfman, A.L. Friedlich, M.J. Buckley, W.G. Austen: Valve replacement for aortic regurgitation: Long-term follow-up with factors influencing the results. *Circulation* 60 (1979), 647.
- Schoen, F.J., J.J. Collins, L.H. Cohn: Long-term failure rate and morphologic correlations in porcine bioprosthetic heart valves. *Amer. J. Cardiol.* 51 (1983), 957.
- Scott, W.C., D.C. Miller, A. Haverich, K. Dawkins, R.S. Mitchell, S.W. Jamieson, P.E. Oyer, E.B. Stinson, J.C. Baldwin, N.E. Shumway: Determinants of operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement. Discriminant analysis of 1479 operations. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 98 (1985), 400.
- Scott, W.C., D.C. Miller, A. Haverich, R.S. Mitchell, P.E. Oyer, E.B. Stinson, S.W. Jamieson, J.C. Baldwin, N.E. Shumway: Operative risk of mitral valve replacement: Discriminant analysis of 1329 procedures. *Circulation* 72, Suppl. II (1985), 108.
- Soets, G., A. Pieronne, J.P. Roux, C. Stankowiak, H. Warembourg Jr., A. Watel, A. Prat, A. Segbeys, M. Maatouf, F. Crepin: Experience with 813 aortic or mitral valve replacements with the Carpentier-Edwards bioprosthesis: Five year results. *Europ. Heart J.* 5, Suppl. D (1984), 87.
- Spampinato, N., P. Stassano, C. Gagliardi, L.B. Tecchia, D. Pantaleo: Mitral bioprostheses in 202 patients with chronic atrial fibrillation, giant left atrium, and atrial thrombi: Long-term results with no anticoagulation. In: Cohn, L.H., V. Gallucci: *Cardiac bioprostheses*. Yorke Medical Books, New York 1982, p. 155.
- Spray, T.L., W.C. Roberts: Structural changes in porcine xenografts used as substitute cardiac valves. *Amer. J. Cardiol.* 40 (1977), 319.

71. Sutton, M.G.J., G.A.H. Miller, P.J. Oldershaw, M. Paneth: Anticoagulants and the Björk-Shiley prosthesis. Experience of 390 patients. *Brit. Heart J.* 40 (1978), 558.
72. Teply, J.F., G.L. Grunkemeier, H.D. Arcy Sutherland, L.E. Lambert, V.A. Johnson, A. Starr: The ultimate prognosis after valve replacement: An assessment at twenty years. *Ann. thorac. Surg.* 32 (1981), 111.
73. Thiene, G., U. Bortolotti, G. Panizzon, A. Milano, V. Gallucci: Pathological substrates of thrombus formation after heart valve replacement with the Hancock bioprosthesis. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 80 (1980), 414.
74. Watanakunakorn, C.: Prosthetic valve endocarditis. *Progr. cardiovascular Dis.* 22 (1979), 181.
75. Wright, J., L.F. Hiratzka, B. Brandt III, D.B. Doty: Thrombosis of the Björk-Shiley prosthesis. Illustrative cases and review of the literature. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 84 (1982), 138.

Für die Verfasser: Prof. Dr. Werner Rudolph, Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum, Lothstraße 11, D-8000 München 2.

Lebenslauf

- Am 26.9.53 wurde ich, Harald Mudra, als zweiter Sohn des Marineoffiziers Horst Mudra und seiner Ehefrau Sonja, geb.Lange geboren
- 1960-1964 Besuch der Volksschule in Eckernförde/Ostsee bis zur vierten Klasse
- 1964-1973 Schulausbildung am mathematisch-naturwissenschaftlichen Maria-Theresia-Gymnasium in München bis zum Abitur
- 1973-1979 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians - Universität
- 1979 Abschluß des Studiums mit dem Staatsexamen und Erhalt der Approbation
- 1.2.1980 Beginn meiner bis heute dauernden Tätigkeit als Assistenzarzt an der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München (Direktor: Professor Dr. Werner Rudolph)

Herrn Professor Dr. Werner Rudolph danke ich für die Überlassung des Themas, für die kritische Durchsicht sowie die Beurteilung der Arbeit.

Frau Dr. Felicitas Kraus gebührt ebenfalls mein Dank für die freundliche Bereitschaft zu zahlreichen Diskussionen und Gesprächen, die wesentlich zum Entstehen der Arbeit beigetragen haben.

